Über einige aromatische Oxazole und Imidazole

von

STEPHAN S. MINOVICI

Professor an der pharmaceutischen Hochschule der Universität Bucarest.

BERLIN 1897.

Druck von Reinhold Kühn.

Leipziger Strasse 115/116.

Über einige
aromatische Oxazole und Imidazole.

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER DOCTORWÜRDE

VON DER

PHILOSOPHISCHEN FACULTÄT

DER

FRIEDRICH-WILHELMS-UNIVERSITÄT ZU BERLIN

GENEHMIGT UND

NEBST DEN BEIGEFÜGTEN THESEN

ÖFFENTLICH ZU VERTHEIDIGEN

am 31. Juli 1897

von

STEPHAN S. MINOVICI
Professor an der pharmaceutischen Hochschule der Universität Bucarest.

OPPONENTEN:

Herr Apotheker OTTO RUFF.
„ Dr. GEORG ESCHENBACH.
„ Dr. GEORG PINKUS.

BERLIN 1897.
Druck von Reinhold Kühn.
Leipziger Strasse 115/116.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535723_0133

Meinem hochverehrten Lehrer

Herrn Prof. Dr. E. Fischer

in Dankbarkeit und Verehrung

zugeeignet.

Über einige aromatische Oxazole und Imidazole.

I.

Als Azole bezeichnet man jetzt nach dem Vorschlage von Hantzsch[1]) solche Stickstoff-Verbindungen von Pyridin-Typus, in welchen eine Doppel-Methingruppe des Pyridin-Ringes durch ein zweiwertiges Radikal ersetzt ist.

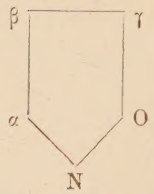
Besteht dieses Radikal in einem Sauerstoffatom, oder einer Imidgruppe, so kann eine solche Verbindung mit demselben Recht als Furan und Pyrrol aufgefasst werden, in welchen eine Methingruppe durch ein Stickstoffatom ersetzt ist, woraus folgen würde, dass man diese Verbindungen als Furazol und Pyrrazol betrachten kann. Davon ausgehend, dass dieses Radikal entweder direkt am Stickstoff, oder diesem gegenüber in den Ring eintritt, hat Hantzsch weiter die folgende Nomenclatur vorgeschlagen:

Ist das Radikal direkt am Stickstoff gebunden, so nennt er es Isoxazol resp. Isimidazol, ist es aber durch eine Methingruppe an den Stickstoff gebunden, so nennt er es Oxazol resp. Imidazol oder Glyoxalin.

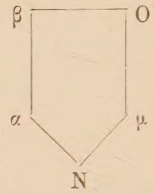
Da ferner die beiden dem Stickstoff benachbarten Methingruppen von verschiedenem Werte sind, so schlägt Hantzsch ferner vor, die zwischen dem Stickstoff und dem Radikal liegende Methingruppe die Mesogruppe (μ), die beiden anderen vom Stickstoff ausgehend als α, β-gruppe zu bezeichnen.

[1]) Annal. 249 . 1.

Isoxazol



Oxazol.



Das Oxazol selbst ist noch nicht bekannt; ebensowenig Monosubstitutionsprodukte.

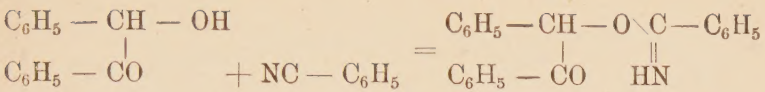
Disubstituierte Oxazole sind jedoch weit besser studiert. Für ihre Bereitung sind folgende drei Methoden bekannt, welche verschieden substituierte Oxazole liefern, sodass es möglich ist, alle von der Theorie vorhergesehenen Formen darzustellen. Die in α, μ-Stellung substituierten, halbaromatischen Oxazole werden nach dem Verfahren von Blümlein[1]) erhalten. Diese von Lewy[2]) näher studierte Reaktion besteht in der Einwirkung von Bromacetophenon auf Säureamide. Nach Hantzsch[3]) ist die richtige Erklärung für den dabei sich abspielenden Vorgang die folgende:

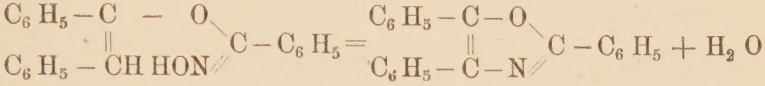
$$\begin{array}{l} C_6H_5-\overset{\displaystyle CH_2\,Br}{\overset{|}{C}}O \\ \\ HN=\overset{\displaystyle HO}{\overset{|}{C}}-CH_3 \end{array} \quad + \quad = \quad \begin{array}{l} C_6H_5-\overset{\displaystyle CH-O}{\overset{\| \quad |}{C}}.N=C-CH_3,HBr \end{array} + H_2O$$

Die zweite Methode, welche zu α, β und α, β, μ Oxazolen führt, wurde von Japp und Murray[4]) aufgefunden. Sie beruht auf der Einwirkung von Benzoin auf Nitrile bei Gegenwart von concentrierter Schwefelsäure bei gewöhnlicher Temperatur. Der Gang der Reaktion lässt sich durch folgende Gleichung ausdrücken.

---

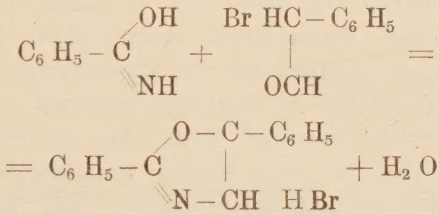
[1]) Berichte 17. 2580.
[2]) Berichte 20. 2579. 21. 924.
[3]) Berichte 21. 942.
[4]) Berichte 26 R. 496.



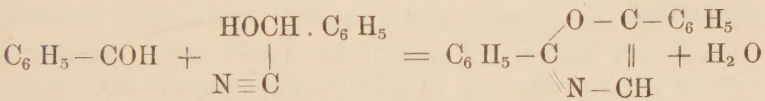


Für die Darstellung der β, μ Oxazole kann man sich der ersten Methode bedienen, mit der Abänderung, dass man statt haloginisierte Retone die entsprechenden Aldehyde verwendet. So erhält man ans Benzamid und Phenyl-brom aced-aldehyd[1]) das β, μ Diphenyloxazol.

Dieser Vorgang entspricht dem Schema:



Eine zweite Synthese der β, μ Oxazole wurde von E. Fischer[2]) aufgefunden: Leitet man Salzsäuregas in eine aetherische Lösung von Benzaldehyd und Benzaldehydcyanhydrin ein, so erhält man β, μ Diphenyloxazol nach der folgenden Gleichung:



Auf Veranlassung des Herrn Prof. Dr. E. Fischer habe ich unternommen, die von ihm beim Benzaldehyd aufgefundene Reaktion nach zwei verschiedenen Seiten zu erweitern, indem ich erstens ihre allgemeine Verwendbarkeit an anderen aromatischen Aldehyden prüfte und zweitens das Verfahren für die Synthese von Imidazolen anzuwenden versuchte.

---

[1]) Berichte 29. 206.

[2]) Berichte 29. 205.

Bildung der β, μ-disubstituirten Oxazole.

Die Aldehyde, mit denen ich in erster Linie operiert habe, sind neben Benzaldehyd, Anisaldehyd, Cuminol und Zimmtaldehyd; sie wurden mit den Cyanhydrinen von Benzaldehyd und Anisaldehyd in Reaktion gebracht. Bei wechselseitiger Anwendung derselben, kann man die disubstituierten Oxazole in je zwei isomeren Formen erhalten, wie z. B. aus Anisaldehyd mit Benzaldehydcyanhydrin, resp. aus Anis-cyanhydrin mit Benzaldehyd. Neben diesen bilden sich stets Körper, welche der von Zinnin[1]) näher untersuchten Benzaldehydverbindnng des Mandelsäureamids

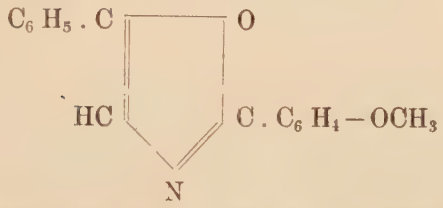
$$C_6H_5 . CH : N . CO . CH . OH . C_6H_5$$

entsprechen.

[1]) Z. 1868. 709.

Experimenteller Teil.

β - Phenyl - μ - methoxyphenyloxazol



Die Verbindung entsteht durch die Einwirkung von Anisaldehyd auf Benzaldehydcyanhydrin. Ein Gemisch von 15 gr käuflichem Anisaldehyd, 15 gr Benzaldehydcyanhydrin (äquimolekulare Mengen) und 100 gr reinem trockenem Aether wurde in Eis gekühlt und mit trockenem Salzsäuregas gesättigt, was eine Stunde in Anspruch nahm. Gegen Schluss der Operation schied die Lösung einen Krystallbrei ab. Nach weiterem 24stündigen Stehen wurde filtriert und mit Aether gewaschen. Die Menge der Krystalle, welche das Hydrochlorat des Oxazols sind, betrug 18 gr. Sie wurden in der 4fachen Menge absolutem Alkohol heiss gelöst. Beim Erkalten schied sich das reine Salz in farblosen Nadeln oder Prismen ab.

Um die Krystallisation möglichst vollständig zu machen, ist es vorteilhaft, in die alkoholische Lösung etwas gasförmige Salzsäure einzuleiten, weil das Salz schon durch Alkohol eine partielle Dissociation erleidet. Die Ausbeute betrug 10 gr. Im Exsiccator getrocknet hat es die Zusammensetzung

$$C_{16}\ H_{14}\ NO_2\ Cl.$$

Analyse.

I) 0,1912 gr Substanz lieferten 0,4664 CO_2 u. 0,0877 gr H_2O
II) 0,1824 gr Substanz lieferten bei 762 mm Barometerstand und 18°C. 7.5 ccm N.
III) 0,1910 gr Substanz lieferten 0.0936 Ag Cl

Berechnet für	Gefunden.			
$C_{16} H_{14} NO_2 Cl$	I	II	III	
C = 66.78	66.52	—	—	%
H = 4.86	5.09	—	—	,,
N = 4.86	—	4.76	—	,,
Cl = 12.12	—	—	12.17	,,

Das Hydrochlorat schmilzt gegen 173—174° unter lebhafter Entwickelung von Salzsäure. Schon durch kaltes Wasser wird es in die Base verwandelt. Will man grössere Mengen der letzteren bereiten, so löst man das Hydrochlorat in wenig Alkohol und fällt die Base durch Zusatz von Wasser. Dieselbe erstarrt sofort und wird am besten aus warmem Ligroïn umkrystallisiert. Für die Analyse war sie über Schwefelsäure getrocknet.

Analyse.

I) 0.1920 gr Substanz lieferten bei 759 mm Barometerstand und 17° C. 9 ccm N.

Berechnet für	Gefunden.
$C_{16} H_{13} NO_2$	I
N = 5.57	5,43 %

Die Verbindung schmilzt bei 99° und destilliert über 360° ohne Zersetzung. In Wasser ist sie äusserst schwer löslich und mit Wasserdämpfen sehr wenig flüchtig. Sie löst sich sehr leicht in Alkohol und Aether, aber ziemlich schwer in kaltem Ligroïn.

In essigsaurer Lösung mit Natriumnitril behandelt, wird die Base nicht verändert. Mit Pikrinsäure bildet die Base

ein in Alkohol schwer lösliches Salz, welches gegen 195° unter Zersetzung schmilzt.

Ebenso erhält man ein Sulfat, welches gegen 225° schmilzt, und ein Nitrat, welches bei 116° schmilzt. Alle diese Salze werden beim Kochen mit Wasser unter Freiwerden der Base zerlegt.

Methoxybenzylidenmandelsäureamid.

$CH_3O \cdot C_6H_4 \cdot CH : N \cdot CO \cdot CH \cdot OH \cdot C_6H_5$

Lässt man die aetherische Mutterlauge vom salzsaurem β-Phenyl-μ-methoxyphenyloxazol verdunsten, am besten bei einer Temperatur von ca. 8°, so scheiden sich weisse Kryställchen ab, welche von unverändertem Ausgangsmaterial durchtränkt sind. Man saugt dieselben auf der Pumpe ab, wäscht sie mit wenig alkoholhaltigem Aether aus und krystallisiert sie aus absolutem Alkohol um. Die Ausbeute betrug 3 gr. Der Körper schmilzt bei 182° und löst sich in warmem Alkohol, aber nicht in Wasser, Aether und Ligroïn. Die Analyse desselben ergiebt die folgenden Zahlen.

Analyse.

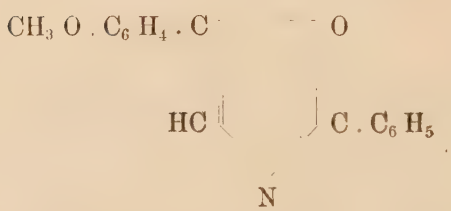
I) 0.1776 gr Substanz lieferten 0.4623 gr CO_2 und 0.0930 gr H_2O

Berechnet für	Gefunden.
$C_{16}H_{15}O_3N$	I
C = 71.37	71.00 %
H = 5.57	5.81 „

Durch Erhitzen mit verdünntem Alkohol auf 180° wird er in Ammoniak, Anisaldehyd und Mandelsäure gespalten.

Aus diesem Verhalten ergiebt sich, dass der Körper ein Analogon des obengenannten Körpers von Zinnin ist.

β - Methoxyphenyl - μ - phenyloxazol.



Dasselbe ist isomer mit dem oben beschriebenen Oxazol und bildet sich bei der Einwirkung von Aniscyanhydrin auf Benzaldehyd.

Zur Darstellung des Aniscyanhydrin diente an Stelle des in der Literatur angegebenen Verfahrens folgender Weg: 1 Molekül Anisaldehyd wurde mit 1½ Molekül gepulverten Cyankali gemischt und unter Kühlung die berechnete Menge concentrierter Salzsäure von 44 Procent unter sorgfältiger Eiskühlung tropfenweise zugesetzt. Die erstarrte Masse wird mit Aether ausgezogen. Der Aetherauszug hinterliess beim Verdunsten das Cyanhydrin als gelb gefärbte Krystallmasse.

Eine Lösung von 11 gr Anisaldehydcyanhydrin und 6 gr Benzaldehyd wird mit trocknem Salzsäuregas gesättigt, wobei die Lösung rotbraune Farbe annimmt. Nach 24 stündigem Stehen schieden sich in reichlicher Menge Krystalle ab, welche mit Aether gewaschen und im Exsiccator getrocknet wurden. Das Rohprodukt betrug 5 gr. Es ist eine Mischung von ungefähr gleichen Teilen des Oxazolhydrochlorats und des von Tiemann u. Köhler[1]) bereits beschriebenen, bei 160° schmelzenden Methoxymandelsäureamids $CH_3O.C_6H_4.CH(OH).CO.NH_2$.

[1]) Berichte 14. 976.

Um die beiden Verbindungen zu trennen, versetzt man das Gemenge mit Wasser, setzt verdünnte Natronlauge zu und erwärmt etwas auf dem Wasserbade. Dadurch wird ein Oel gefällt, das beim Erkalten erstarrt. Beim Schütteln mit Aether geht nur das Oxazol in Lösung. Es wird nach Verdampfen des Aethers aus Ligroïn umkrystallisiert Es bildet feine Nadeln, die bei 84°—85° schmelzen.

Analyse.

I) 0.1922 gr Substanz lieferten 0.5390 gr CO_2 und 0.0926 gr H_2O

II) 0.1166 gr Substanz lieferten bei 761 mm Barometerstand und 23° C. 5,8 ccm N.

Berechnet für	Gefunden	
$C_{16} H_{13} O_2 N$	I	II
C = 76.45	76.48	— %
H = 5.17	5.31	— „
N = 5.57	—	5.61 „

Das Hydrochlorat fällt beim Einleiten von Salzsäuregas in die aetherische Lösung der Base krystallinisch aus. Es schmilzt bei 195° unter lebhafter Entwickelung von Salzsäure. Es kann auch aus Alkohol umkrystallisiert werden, wird aber von Wasser zerlegt.

Analyse.

I) 0.2576 gr Substanz lieferten 0.1260 gr AgCl.

Berechnet für		Gefunden.
$C_{16} H_{14} O_2 NCl$		I
Cl	12.34	12.10 %

Auch dieses Oxazol ist leicht löslich in Aether, Alkohol, Benzol, schwer löslich in Ligroïn, und unlöslich in Wasser.

Benzylidenmethoxymandelsäureamid.

$C_6H_5 . CH : N . CO . CH(OH) . C_6H_4 . OCH_3$

Die Verbindung, welche mit dem oben beschriebenen Methoxybenzylidenmandelsäureamid isomer ist, entsteht wie jenes als Nebenprodukt bei der vorher beschriebenen Reaktion, nur in etwas geringerer Ausbeute. Die aetherische Mutterlauge wird in derselben Weise darauf verarbeitet. Die Substanz ist unlöslich in Wasser und Aether, löslich in warmem Alkohol und schmilzt bei 183°.

Analyse

I) 0.1344 gr Substanz lieferten 0.3508 g CO_2 und 0.0718 H_2O
II) 0.1513 gr Substanz lieferten bei 757 mm Barometerstand und 20° C. 7 ccm N.

Berechnet für	Gefunden.		
$C_{16} H_{15} O_3 N$	I	II	
C = 71.37	71.18	—	%.
H = 5.57	5.91	—	„
N = 5.20	5.27	—	„

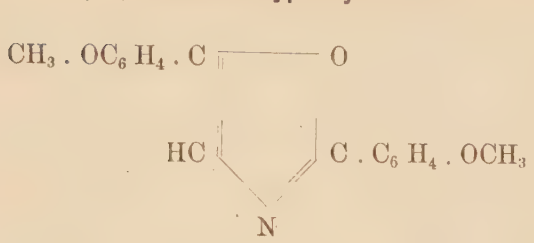
Trotzdem ihr Sm. P. demjenigen der isomeren Verbindung sehr nahe liegt, besitzt sie eine andere Konstitution, was sich nachweisen lässt, indem man sie mit verdünntem Alkohol im geschlossenen Rohr auf 180° erhitzt. Dabei spaltet sie sich in Amoniak, Benzaldehyd und eine Säure, welche gegen 230° sublimiert ohne zu schmelzen und deshalb identisch mit der schon bekannten Methoxylphenylamidoessigsäure

$CH_3 OC_6 H_4 CHNH_2 COOH$ [1])

zu sein scheint und nicht näher untersucht wurde.

[1]) Berichte 14. 1979.

β μ - Dimethoxyphenyloxazol.



3 gr Anisaldehydcyanhydrin und 2,4 gr Anisaldehyd, d. h. molekularer Mengen, wurden in 50 ccm absolutem Aether gelöst. Die Lösung wurde mit Salzsäuregas gesättigt und färbte sich dabei weinrot. Nach einer Stunde begann die Krystallisation. Nach zwei Tagen filtrierte man die ausgeschiedenen Krystalle ab, wusch sie mit Aether und trocknete über Calciumoxyd. Die Ausbeute betrug 1 gr. Wie bei dem vorhergehenden Oxazol erhält man auch hier, aber in geringerer Menge das Hydrochlorat des Methoxymandelsäureamids. Das Rohprodukt brachte man in Wasser und setzte die Base mit wenig Natronlauge in Freiheit. Sie wurde mit Aether ausgezogen, den man über Nacht verdunsten liess, worauf man die ausgeschiedenen Krystalle aus Ligroin umkrystallisierte. Das Oxazol wurde so in hübschen Prismen erhalten, welche bei 145° schmelzen und in Ligroin etwas schwerer löslich sind als das letztbeschriebene Oxazol.

Analyse.

I) 0.1717 gr Substanz lieferten 0.4594 gr CO_2 und 0.0882 H_2O

Berechnet für	Gefunden.	
$C_{17}H_{15}O_3N$	I	
C = 72.59	72.91	%
H = 5.70	5.69	„

Das Hydrochlorat, welches durch Lösen der Base in Aether und Einleiten von Salzsäure erhalten wurde schmilzt bei 195° unter Zersetzung.

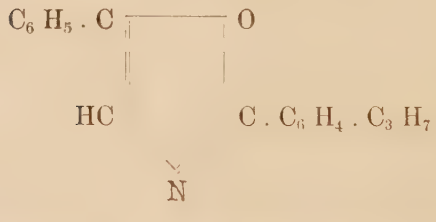
Analyse.

I) 0.1800 gr Substanz lieferten bei 770 mm Barometerstand und 17° C. 7 ccm N.
II) 0.1570 gr Substanz lieferten 0.1746 AgCl.

Berechnet für	Gefunden.	
$C_{17}\ H_{16}\ O_3\ NCl$	I	II
Cl = 11.17	—	11.12 %.
N = 4.40	4.57	„

Bemerkenswert ist, dass in der aetherischen Mutterlauge dieses Oxazols keine Spuren eines Analogon zu dem zuletzt beschriebenen Körper zu finden waren, sondern nur unverändertes Ausgangsmaterial. Dasselbe ist auch bei der Bildung der folgenden Oxazole der Fall.

β Phenyl - μ - propylphenyloxazol.



Für dieses wie für die folgenden Oxazole, gilt es als allgemeine Regel, dass nur bei kleinen Mengen befriedigende Ausbeuten zu erwarten sind:

Ich versuchte durch passende Aenderung meines Verfahrens zu einem anderen Resultate zu kommen, aber ohne Erfolg. Anstatt wie bisher die Lösung des Aldehyds und Cyanhydrins mit Salzsäure zu sättigen, versetzte ich sie mit einer aetherischen Salzsäure von verschiedenem Gehalt, auch

verwandte ich solche mit berechnetem Salzsäuregehalt, was beim Diphenyloxazol zu sehr guten Ausbeuten führte. Käufliches Cuminol und Mandelsäurenitril wurden in molekularen Mengen (etwa 2 gr) in 50 ccm Aether gelöst, in die Lösung wurde Salzsäure eingeleitet, bis sie eben rot wurde; dann fielen nach etwa 2 Tagen Krystalle aus. Nach einer Woche abfiltriert; die Ausbeute an Hydrochlorat betrug 0.5 gr. Das Salz ist in Alkohol leicht löslich, es schmilzt bei 152° unter Zersetzung und krystalisirt in Prismen; man erhält es aus der freien Base durch Einleiten von Salzsäuregas in die aetherische Lösung.

Analyse

I) 0.2385 gr Substanz lieferten 0.1147 AgCl.

Berechnet für	Gefunden.
$C_{18} H_{18} O_2 NCl$	I
Cl = 11.81	11.85%

Die freie Base erhält man aus alkoholischer Lösung des Hydrochlorats durch verdünnte Natronlauge. Sie fällt bei Zusatz von Wasser als Oel aus, das mit Aether extrahiert werden kann. Nach dem Verdampfen des Aethers erhält man sie wieder als Oel, das sich in Aether und Ligroin löst, und nach einiger Zeit erstarrt. Der Schmelzpunkt der Krystalle ist 50°. Der Siedepunkt liegt über 360°. Die Base wurde als Oel analysiert und ergab folgende Zahlen.

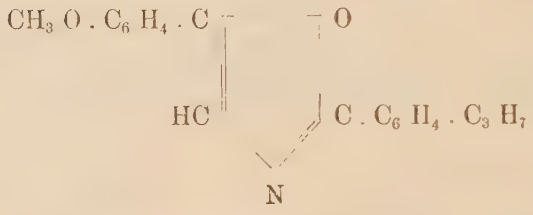
Analyse.

I) 0.2094 gr Substanz lieferten: 0.6242 gr CO_2 und 0.1260 gr H_2O.

II) 0.1263 gr Substanz lieferten: bei 761 mm Barometerstand und 23° C. 6.2 ccm N.

Berechnet für	Gefunden.	
$C_{18}H_{17}O_2N$	I	II
C = 82.12	81.82	— %.
H = 6.46	6.63	— „
N = 5.32	—	5.54 „

β - Methoxyphenyl - μ - propylphenyloxazol.



Wie mit Benzaldehydcyanhydrin, so bildet das Cuminol auch mit Aniscyanhydrin ein Oxazol. Man erhält es durch Sättigen einer Lösung molekularer Mengen Cuminol und Anisaldehydcyanhydrin (ca. 4 gr) in Aether mit Salzsäure. Das Hydrochlorat ist leicht löslich in Alkohol. Es krystallisiert in kleinen Nadeln und schmilzt gegen 160° unter Zersetzung.

Analyse.

I) 0.1526 gr Substanz lieferten 0.669 AgCl

Berechnet für	Gefunden.
$C_{19}H_{20}O_3NCl$	I
Cl = 10.70	10.85 %

Die Base gewinnt man daraus in der schon öfters beschriebenen Weise in Form kleiner Nadeln, welche bei 55° schmelzen.

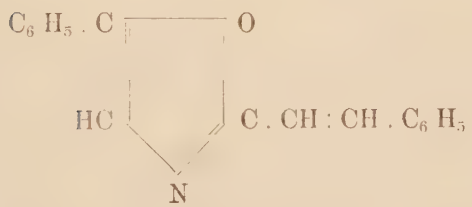
Analyse.

I) 0.1723 gr Substanz lieferten 0.4904 gr CO_2 und 0.1096 gr H_2O.

II) 0.1614 gr Substanz lieferten bei 764 mm Barometerstand und 23° C. 6.5 ccm N.

Berechnet für	Gefunden.		
$C_{19}H_{19}O_3N$	I	II	
C = 77.81	77.59	—	%
H = 6.48	7.06	—	„
N = 4.77	—	4.56	„

β - Phenyl - μ - cinnamenyloxazol.



Aus Zimmtaldehyd mit Mandelsäurenitril. Die Darstellung ist mit vielen Schwierigkeiten verknüpft. Auch hier wurden molekulare Mengen in Aether gelöst und in die Lösung Salzsäuregas eingeleitet, bis dieselbe sich rotbraun färbt. Nach acht Tagen schied sich das Hydrochlorat in Krystallen ab. Die Ausbeute an Rohprodukt betrug nur 25% des angewandten Cyanhydrins.

Das Salz ist in Alkohol leicht löslich, lässt sich jedoch daraus nicht umkrystallisieren, sondern muss durch Zusatz von Aether und Einleiten von Salzsäure gefällt werden. So erhält man es in Form von sehr kleinen Kryställchen, die bei 125% schmelzen.

Analyse.

I) 0.2412 gr Substanz lieferten 0.1220 AgCl.

Berechnet für	Gefunden.
$C_{17} H_{14} ONCl$	I
Cl = 12.46	12.50 %

Daraus erhält man durch Kochen mit verdünnter Natronlauge die freie Base, die aus Ligroïn in buschelförmig angeordneten Nadeln vom Schmp. 62° krystallisiert.

Analyse.

I) 0.1122 gr Substanz lieferten bei 761 mm Barometerstand und 23° C. 5.2 ccm N.

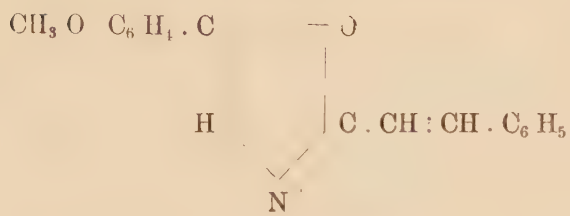
Berechnet für	Gefunden.
$C_{17} H_{13} ON$	I
N = 5.26	5.23

Das Einleiten von Salzsäure muss sorgfältig überwacht werden; sie darf nur bis zu dem Punkt fortgesetzt werden, wo die Flüssigkeit sich rotbraun färbt, weil beim weiteren Einleiten ein schweres Oel sich abscheidet, ohne dass selbst nach Monaten langem Stehen irgend welche Krystallisation eintritt. Bei der Untersuchung ergab sich, dass sich dieses Oel garnicht in Aether, leicht aber in Alkohol löste, auch bei längerem Stehen nicht erstarrte, stark nach Zimmtaldehyd roch und bei fraktionierter Destilation neben reichlicher Salzsäure-Entwicklung das Ausgangsmaterial zurücklieferte.

Beim längeren Erhitzen auf dem Wasserbade entweicht reichlich Salzsäure, die Masse erstarrt zum Teil, und es erscheinen Krystallblättchen, die nichts anderes als Cloramonium sind.

In ähnlicher Weise jedoch in geringerem Grade treten dieselben Erscheinungen bei der Darstellung des oben beschriebenen Oxazols auf, wenn das Einleiten der Salzsäure zu lange fortgesetzt wird.

β - Methoxyphenyl - μ - cinnamenyloxazol.



Es entsteht aus Anisaldehydcyanhydrin und Zimmtaldehyd. Wie bei dem vorigen Oxazol nimmt man molekulare Menge (ca. à 2 gr) des Ausgangsmaterials lässt sie in 50 ccm Aether, sättigt die Lösung in derselben Weise mit Salzsäure und lässt sie stehen. Nach 2 Tagen beginnt die Krystallisation. nach 5 Tagen wurden die Krystalle abgesaugt und mit Aether gewaschen. Die Menge des Hydrochlorats war 0.5 gr. Aus demselben lässt sich in der schon öfters beschriebenen Weise die freie Base in Krystallen erhalten, welche bei 99—100° schmelzen.

Analyse.

I) 0.1523 gr Substanz lieferten 0.4698 gr CO_2 und 0.0735 H_2O.

Berechnet für	Gefunden.
$C_{18} H_{15} NO_2$	I
C = 77.97	78.13 %.
H = 5.41	5.33 „

Das reine Hydrochlorat schmilzt gegen 175° unter Zersetzung.

Analyse.

I) 0.2236 gr Substanz lieferten 0.1034 AgCl.

Berechnet für	Gefunden.
$C_{18} H_{16} O_2 NCl$	I
Cl = 11.32	11.43

Neue Derivate

des

Diphenyloxazols und β-Phenyl-μ-methoxyphenyloxazols.

Im Anschluss an die obigen Versuche, wurden noch einige Derivate der Oxazole dargestellt. Lässt man Chlor auf die alkoholische Lösung der Oxazole einwirken, so wird der Oxazolring ähnlich, wie bei der Wirkung[1]) der Chromsäure gesprengt, aber gleichzeitig partizipiert der Alkohol an der Reaktion und giebt ein Alkylderivat, welchem wahrscheinlich folgende Formel zukommt.

$$C_6H_5 . CO . NH . CH . C_6H_5 . OR$$

Die Methylverbindung bezeichne ich deshalb vorläufig als:

Methylderivat des Phenylglyoxylmethoxbenzylamin.

In eine durch Eis gekühlte Lösung von 2 gr μ-β-Diphenyloxazol in 25 ccm Methylalkohol leitet man circa 5 Minuten lang einen ziemlich raschen Chlorstrom, (etwa 5 Blasen in der Sekunde) ein. Dabei erhitzt sich die Flüssigkeit und entwickelt Salzsäure. Sie wird dann in Wasser gegossen, mit diesem kräftig geschüttelt und in Eis gestellt, woraus das

[1]) Berichte 29. 209.

erst abgeschiedene Oel nach einiger Zeit erstarrt. Das Rohprodukt betrug 1.8 gr.

Aus wenig Methylalkohol umkrystallisiert, wurde es in Form kleiner Nadeln erhalten, die bei 105° schmelzen. Sie lösen sich in Alkohol, Aether, Chloroform etc. aber nicht in Wasser und Ligroïn. Durch Kalilauge wird kein Ammoniak abgespalten.

Analyse.

I) 0.1770 gr Substanz lieferten 0.4616 gr CO_2 und 0.0954 H_2O

Berechnet für	Gefunden.
$C_{16}H_{15}O_3N$	I
C = 71.37	71.13
H = 5.57	5.98

Aethylderivat des Phenylglyoxyläthoxybenzylamin.

$$C_6H_5 . CO . CO . NH . CH . C_6H_5 \quad (OC_2H_5)$$

Eine Lösung von 2 gr Diphenyloxazol in 30 ccm Aethylalkohol wurde in derselben Weise, wie eben beschrieben, chloriert und weiter verarbeitet, wobei man das Aethylprodukt in Form feiner Nadeln erhielt, die bei 116° schmelzen, leicht löslich in Alkohol, Aether, Chloroform, heissem Benzol, beinahe unlöslich in Petrolaether und unlöslich in Wasser sind.

Analyse.

I) 0.1643 gr Substanz lieferten 0.4328 gr CO_2 und 0.0930 H_2O

II) 0.1848 gr Substanz lieferten bei 756 mm Barometerstand und 15° C. 7.8 ccm N.

Berechnet für	Gefunden.	
$C_{17} H_{17} O_3 N$	I	II
C = 72.09	71.81 —	%
H = 6.00	6.31 —	..
N = 4.94	— 4.91	..

Phenylglyoxylbenzamid.

$C_6 H_5 . CO . CO . NH . CO . C_6 H_5$

Dasselbe ist von Emil Fischer[1]) durch Oxydation des Diphenylsoxazols mit Chromsäure erhalten. Es entsteht aber auch, wenn man die Base in der 15fachen Menge Aceton mit Chlor sättigt und dann in Wasser eingiesst. Unter Entwicklung reichlicher Mengen Salzsäure färbt sich die Lösung gelb. Die mit Chlor gesättigte Lösung wird in Wasser gegossen und damit längere Zeit kräftig geschüttelt. Beim Abkühlen mit Eis scheidet sich dann das Phenylglyoxylbenzamid in krystallinischem Zustande ab und kann aus Benzol umkrystallisiert werden. Die Ausbeute beträgt 80 Prozent. Schmelzpunkt 143°.

Statt der Lösung in Aceton kann man ferner eine Lösung in Alkohol verwenden. Das Einleiten des Chlors ist dann aber bis zur Sättigung fortzusetzen, wobei die erst als Zwischenprodukte erhaltene Alkylverbindungen zerstört werden.

Phenylglyoxylmethoxybenzamid.

$C_6 H_5 CO . CO . NH . CO . C_6 H_4 . OCH_3$

ist das von dem Anisaldehyd sich ableitende Analogon zu dem vorhergehenden Körper $C_6 H_5 CO . CO . NH . CO . C_6 H_5$.

[1]) Berichte 29. 209.

Die Verbindung wurde durch Einleiten von Chlor in die Acetonlösung des β - Phenyl - μ - methoxyphenyloxazols auf die zuvor beschriebene Weise dargestellt. So erhält man eine Ausbeute von 65% Phenylglyoxylmethoxybenzamid in Form feiner Prismen, die bei 150° schmelzen. Löslich ist es in Aceton und ziemlich leicht in heissem Alkohol, Benzol und Chloroform und fast garnicht in heissem Wasser. Für die Analyse war es über Schwefelsäure getrocknet.

Analyse.

I) 0.1418 gr Substanz lieferten 0.3514 gr CO_2 und 0.0658 H_2O

Berechnet für	Gefunden.	
$C_{16} H_{13} O_4 N$	I	II
C = 67.83	67.58	%
H = 4.59	5.11	„

Mononitrodiphenyloxazol.

Fünf gr des β μ - Diphenyloxazols werden unter sorgfältiger Kühlung allmählich in 20 ccm rauchende Salpetersäure eingetragen, wobei rasch Lösung erfolgt. Man lässt sie eine halbe Stunde stehen und giesst die Lösung dann in viel Wasser, worauf sich der Nitrokörper als hellgelbe, amorphe Masse abscheidet. Man filtriert diese ab, wäscht sie mit Wasser und trocknet sie auf einem Thonteller. Durch Umkrystallisieren aus Eisessig erhält man hübsche, gelbe Nadeln, die bei 185° unter Zersetzung schmelzen. Sie sind sehr schwer löslich in Wasser, Benzol, Alkohol, aus denen sie in Form von Warzen wieder auskrystallisieren, aber garnicht löslich in Aether. Die Ausbeute ist fast quantitativ.

Analyse.

I) 0.1666 gr Substanz lieferten 0.4122 gr CO_2 und 0.0638 gr H_2O.

II) 0.1602 gr Substanz lieferten bei 760 mm Barometerstand und 23° C. 15 ccm N.

Berechnet für	Gefunden.		
$C_{15}H_{10}O_3N$	I	II	
C = 67.66	67.46		%
H = 3.75	4.25		„
N = 10.52	—	10.54	„

Kalilauge, Barytwasser bewirken keine Veränderung; auch Chlor veranlasst selbst nach längerer Einwirkung keine Spaltung.

Oxydiert man mit Chromsäure, so erhält man neben Paranitrobenzoësäure einen Körper, der wahrscheinlich als Nitroderivat des Phenylglyoxylbenzamids aufzufassen ist. Es ist jedoch nicht gelungen, ihn so rein zu erhalten, dass die Analysenzahlen völlig mit den berechneten Werten übereinstimmten.

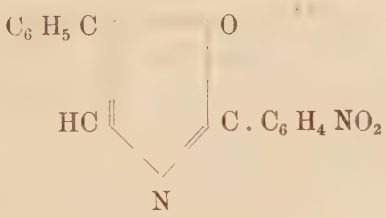
Der Versuch wurde in der Weise angestellt, dass 6 gr des Nitrokörpers in der 10 fachen Menge Eisessig gelöst wurden und in diese Lösung die nötige Menge Chromsäure, gleichfalls in Eisessig gelöst, allmählich eingetragen wurde. Die Reaktion verläuft ziemlich ruhig und ist erst beendigt, wenn eine Probe in Wasser gegossen, keine Abscheidung von Flocken mehr zeigt.

Die ganze Lösung wurde dann in einen halben Liter Wasser gegossen und schied beim Reiben mit einem Glasstab einen krystallinischen Niederschlag ab. Nach einigen Stunden wurde derselbe abfiltriert und aus Wasser umkrystallisiert. Der so erhaltene Körper war Paranitrobenzoësäure, wie sich aus seinem Schmp. 235° und aus der Analyse ergab. Die Ausbeute von Paranitrobenzoësäure betrug 2.5 gr. Das Filtrat davon wurde eingedampft und über Nacht zur Krystallisation gestellt. Dabei schied sich ein anderer Körper

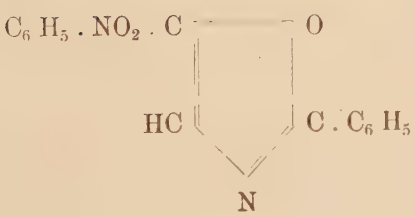
ab, der gleichfalls aus Wasser umkrystallisiert, gegen 185° schmolz und beim weiteren Kochen nochmals Paranitrobenzoësäure abspaltete. Es liegt die Vermutung nahe, diesen Körper als Nitrophenylglyoxylbenzamid aufzufassen.

Leider genügen die vorliegenden Beobachtungen nicht, um die Struktur des Nitrodiphenyloxazols endgiltig aufzuklären, denn es bleibt unentschieden, in welches Phenyl die Nitrogruppe eingetreten ist, mit anderen Worten ob die Verbindung die Formel I oder II hat.

I



II



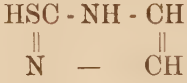
II.

$\beta.\ \mu$-Disubstituierte Imidazole.

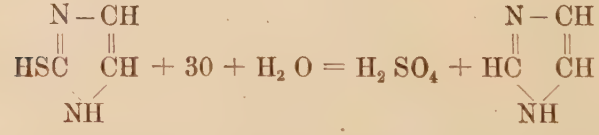
Für die Gewinnung von Imidazolen kamen bisher im Wesentlichen die folgenden Methoden in Betracht:

1) Bildung aus Glyoxal und Ammoniak.

2) Verfahren von Markwald[1]) und Ellinger. Durch Erhitzen des rhodanwasserstoffsauren Aminoacetals auf 140° unter Alkohol Abspaltung wird μ-Imidazolylmerkaptan



dargestellt, welches durch verdünnte Salpetersäure glatt in Glyoxalin übergeht.



3) Substituierte Glyoxaline haben Lewy[2]) und später Japp und Murray[3]) direkt aus den Oxazolen durch Erhitzen mit alkoholischem Ammoniak im geschlossenen Rohr auf

[1]) Berichte 25. 2355.
[2]) Berichte 21. 2194.
[3]) Berichte 26. R. 496.

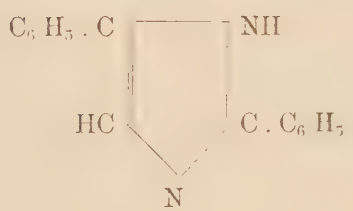
ca. 300° dargestellt. Der Verlauf, der dabei stattfindenden Reaktion lässt, sich durch die folgende Gleichung ausdrücken.

$$\begin{matrix} C_6H_5-C-O \\ \| \\ C_6H_5-C-N \end{matrix} \!\!>\! C\cdot CH_3 + NH_3 = \begin{matrix} C_6H_5-C-NH \\ \| \\ C_6H_5-C-N \end{matrix} \!\!>\! C.CH_3 + H_2O$$

Ich versuchte die letzte Methode auch auf β, μ substituierte Oxazole auszudehnen und zwar unter denselben Bedingungen, welche Japp und Murray anwendeten.

Bei β, μ Diphenyloxazol gelang dieselbe in der That recht gut. Dagegen blieb das β Phenyl-μ methoxyphenyloxazol auffallenderweise noch bei 350° ganz unverändert, und das Resultat war ebenso negativ, als zur Verstärkung der Wirkung dem Ammoniak-Chlorzink beigemengt wurde.

β, μ - Diphenylimidazol.



1) Darstellung aus β, μ Diphenyloxazol.

Zwei gr Diphenyloxazol wurden mit 10 ccm möglichst gesättigter alkoholischer Ammoniaklösung 6—7 Stunden auf 300° erhitzt. Beim Erkalten des Rohres scheiden sich Krystalle ab, die in einer gelb gefärbten Lösung schwammen. Das Reaktionsprodukt wurde auf dem Wasserbade eingedampft, bis Alkohol und Ammoniak verjagt waren. Dabei hinterblieb ein gelbes, nur langsam erstarrendes Oel. Dasselbe wurde

in warmer, sehr verdünnter Salzsäure gelöst, filtriert, und die beim Erkalten ausfallenden, kleinen Nadeln aus heissem Alkohol umkrystallisiert. Die so entstehenden asbestartigen Krystalle sind das Hydrochlorat. Die Ausbeute betrug 15 gr. Das Salz schmilzt gegen 273° unter Zersetzung. Es ist in warmem Wasser und Alkohol ziemlich leicht, in Salzsäure haltigem Wasser aber viel schwerer löslich.

Analyse.

I) 0.1993 gr Substanz lieferten 0.1122 gr AgCl.

Berechnet für	Gefunden.
$C_{15} H_{13} N_2 Cl$	I
Cl = 13.84	13.92

Zur Gewinnung der freien Base lässt man das Hydrochlorat in Wasser und fällt mit Natronlauge. Der flockige Niederschlag wurde mit Aether aufgenommen und nach dem Verdampfen des Aethers aus Benzol umkrystallisiert. So erhält man hübsche, kleine, glänzende Prismen, die bei 162° unter lebhafter Zersetzung schmelzen.

Analyse.

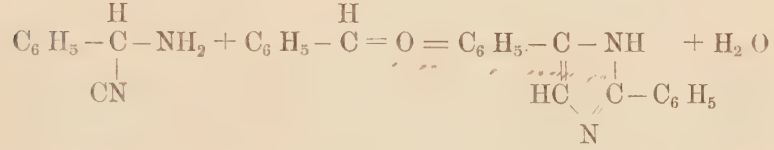
I) 0.1820 gr Substanz lieferten 0,5470 gr CO_2 und 0.0986 H_2O
II) 0.1896 gr Substanz lieferten bei 759 mm Barometerstand und 17° C. 20.6 ccm N.

Berechnet für	Gefunden.	
$C_{15} H_{12} N_2$	I	II
C = 81.81	81.97	— %
H = 5.45	6.03	— „
N = 12.72	—	12.59 „

Die Base ist unlöslich in Wasser, leicht löslich in Aether, Alkohol etc. Mit Platinchlorid giebt sie kein schwer lösliches Salz. Durch Natriumnitrit wird sie in essigsaurer Lösung nicht verändert.

2) Bildung aus Phenylaminoacetonitril und Benzaldehyd.

Das oben beschriebene, bisher unbekannte β, μ - Diphenylimidazol lässt sich noch auf einem anderen Wege erhalten, welcher prinzipiell neu ist und von mir der Fischer'schen Synthese des Oxazols nachgebildet wurde. Es entsteht nämlich aus dem Phenylaminoacetonitril und Benzaldehyd durch Condensation mit Salzsäure nach folgender Gleichung:



Zur Darstellung des krystallisierten Phenylaminoacetonitrils[1]) welches bis jetzt nur als langsam erstarrendes Oel beschrieben worden ist, habe ich in folgender Weise operiert:

„10 gr käufliches Mandelsäurenitril gelöst in 20 gr stark gesättigten alkoholischem Ammoniak, wurden 2 Tage lang in verschlossener Flasche bei Zimmertemperatur aufbewahrt, und dann die Flüssigkeit im evacuirten Exsiccator verdunstet, wobei sich in grosser Menge Krystalle abschieden, und schliesslich eine fast feste blättrige Masse zurückblieb. Durch Umkrystallisieren aus Ligroïn wurden farblose Blättchen vom Schmelzpunkt 55° erhalten, welche für die Analyse im Vacuum getrocknet wurden.

Analyse.

I) 0.1214 gr Substanz lieferten bei 758 mm Barometerstand und 22° C. 22.6 ccm N.

Berechnet für	Gefunden.
$C_8 H_8 N_2$	I
N = 21.21	21.03 %

[1]) Berichte 14. 1967 und 13. 2120.

Die Ausbeute ist sehr gut. Mit Natronlauge gekocht spaltet das Nitril sich sofort in Bittermandeloel und Ammoniak.

Das Hydrochlorat erhält man durch Einleiten von Salzsäure in die aetherische Lösung des Nitrils als feine Krystalle, welche aus Alkohol umkrystallisiert werden können. Schmp. 173° unter Zersetzung.

Zur Darstellung des Diphenylimidazols kann das Rohprodukt dienen; 10 gr desselben wurden mit 8 gr Bittermandeloel in 200 ccm absolutem Aether gelöst, und in die gut gekühlte Lösung Salzsäuregas bis zur Sättigung eingeleitet. Dabei schieden sich sofort Krystalle in reichlicher Menge ab. Nach 24 Stunden wurden sie abfiltriert und mit Aether gewaschen. Das Rohprodukt, welches 5 gr wog, bestand ungefähr zu gleichen Hälften aus Salmiak und salzsaurem Diphenylimidazol. Es wurde deshalb mit heissem Alkohol ausgezogen, das Filtrat wurde mit verdünnter Salzsäure versetzt, wobei sich alsbald das Salzsäuresalz krystallinisch abschied. Die Ausbeute betrug 2.5 gr.

Durch Verdunsten der aetherischen Mutterlauge und durch Behandeln des dabei bleibenden Rückstandes in der oben beschriebenen Weise, gelang es noch weitere 4 gr salzsaures Diphenylimidazol zu erhalten, sodass die gesammte Ausbeute 65 Prozent des angewandten Nitrils entspricht.

Zur völligen Reinigung wurde die Base in aetherischer Lösung in das Hydrochlorat verwandelt und dieses aus Alkohol umkrystallisiert. Das reine Salz schmolz bei 273° und die daraus regenerierte Base, die aus Benzol umkrystallisiert wurde, zeigte nicht nur den Schmp. 162°, sondern auch alle übrigen Eigenschaften des oben beschriebenen β, μ - Diphenylimidazols.

Analyse.

I) 0.1963 Substanz lieferten bei 761 mm Barometerstand und 26° C. 19.6 ccm N.

Berechnet für	Gefunden.
$C_{15} H_{13} N_2 Cl$	I
N = 11.07	10.91

Diese Synthese scheint auch für die anderen aromatischen Aldehyde allgemein anwendbar zu sein. Sie versagt aber für die Fettaldehyde, wie Form-, Acet- und Valeraldehyd.

Zum Schluss bemerke ich, dass das von mir erhaltene β, μ - Diphenylimidazol total verschieden ist von dem Produkt, welches kürzlich E. v. Meyer[1]) aus Mandelsäureamid, Benzaldehyd und Ammoniak dargestellt hat; denn dasselbe schmilzt, wie ich bei Wiederholung des Meyer'schen Versuchs festgestellt habe, bei 195° und besitzt keinen basischen Charakter.

Der experimentelle Teil der vorliegenden Arbeit wurde im I. chemischen Institut der Universität Berlin im Wintersemester 1895 begonnen und im Laufe des Sommersemesters 1896 zu Ende geführt.

Es sei mir an dieser Stelle nochmals gestattet, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Prof. E. Fischer für das grosse Wohlwollen, dessen ich mich von seiner Seite zur Zeit meines Studiums und besonders während dieser Untersuchungen zu erfreuen hatte, meinen besten Dank auszusprechen.

Gleichzeitig erlaube ich mir Herren Dr. Piloty, Dr. Pinkus und Herrn Privatdocenten Dr. Harries, Assistenten dieses Laboratoriums, für die liebenswürdigen Anleitungen, durch die sie mich als Ausländer ganz besonders unterstützten, verbindlichst zu danken.

[1]) Journal für pr. Chemie 6. 7 (1896).

Thesen.

1) Es ist vorteilhafter, wenn die pharmaceutischen Studien nicht in besonderen Schulen, sondern wie bisher an den Universitäten getrieben werden.

2) Für die Chloride des Eisens und des Aluminiums ist die doppelte Molekularformel Fe_2Cl_6 bezw. Al_2Cl_6 anzunehmen.

3) Die physiologische Wirkung eines Körpers hängt von seiner chemischen Konstitution ab.

Vita.

Natus sum Stephanus Minovici, Rimnici-S. in urbe regni Rumaniae, die XXIII mensis Juli a. h. s. LXVII patre Stephano quem mihi morte ereptum lugeo, matre Sophia de gente Haliu, quam vivam laetus colo. Fidei addictus sum orthodoxae. Primis litterarum elementis Rimnici-S. in schola elementaria imbutus. Bucurescense Lyceum septem per annos frequentavi. Mense Sept. a. LXXXVII maturitatis testimonio munitus civibus Universitatis Bucuresciensis adscriptus sum. Qua in universitate postquam studiis cum rerum naturalium tum mathematicis me dedi mense Februario a. XCIII ad honorem „Licentiati scientiarum" ascendi. Deinde in Germaniam me contuli, ubi inter cives Universitatis Regiae Fridericae Guilelmae Berolinensis receptus in studiis chemicis, physicis, mineralogicis, philosophicis per septem semestria versatus sum. Praeceptores academici mihi fuerunt viri illustrissimi.

Bucuresci: Bacaloglo (†) Emanoil, Gogu (†) Istrati, Lahovary, Marin (†) Miculescu, Negreanu, Stephanescu.

Berolini: Blasius, E. Fischer, Gabriel, Klein, Kundt (†), Libreich, Stumpf, Warburg. Exercitationibus chemicis, physicis, mineralogicis in laboratoriis interfui virorum praeclarissimorum: Fischer, Klein, Kundt (†).

Quibus omnibus viris optime de me meritis gratias ago quam maximas.